

(2)

BIPHENYLETHYLAMINE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**Patent number:** JP2003104957**Publication date:** 2003-04-09**Inventor:** MUKOYAMA HARUNOBU; KAI YUICHIRO;
YOKOYAMA KENJI; TERAO YOSHIHIRO; SUZUKI
RITSU; AKAHA SATOSHI**Applicant:** KISSEI PHARMACEUTICAL**Classification:****- international:** C07C315/04; C07C317/32; C07C317/46; C07C315/00;
C07C317/00; (IPC1-7): C07C317/32; C07C315/04;
C07C317/46**- european:****Application number:** JP20010298705 20010928**Priority number(s):** JP20010298705 20010928**Report a data error here****Abstract of JP2003104957**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new production intermediate for a 5-amidino-2-hydroxybenzenesulfonamide derivative useful as an activated coagulation factor X inhibitor and to provide a method for producing the intermediate. **SOLUTION:** This compound is represented by general formula (I) ($R<1>$ and $R<2>$ are each hydrogen, a halogen, a lower alkyl, a lower alkylthio or a lower alkylsulfonyl; $R<3>$ is a halogen, a lower alkylthio or a lower alkylsulfonyl group; $R<4>$ is carboxy, carbamoyl or an aminomethyl group). This method for producing the compound represented by general formula (I) from a compound of formula (II) ($R<1>$, $R<2>$ and $R<3>$ as shown above) is provided.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(51) Int. Cl.⁷
 C07C317/32
 315/04
 317/46

識別記号

F I
 C07C317/32
 315/04
 317/46

マークコード (参考)
 4H006

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全11頁)

(21)出願番号 特願2001-298705 (P 2001-298705)
 (22)出願日 平成13年9月28日 (2001.9.28)

(71)出願人 000104560
 キッセイ薬品工業株式会社
 長野県松本市芳野19番48号
 (72)発明者 向山 晴信
 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63
 (72)発明者 甲斐 裕一郎
 長野県南安曇郡堀金村大字三田448-4
 (72)発明者 横山 健二
 長野県南安曇郡豊科町大字豊科4951-12サンガーデンみずほA201

最終頁に続く

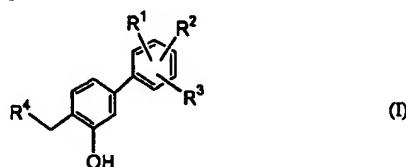
(54)【発明の名称】ビフェニルエチルアミン誘導体およびその製造方法

(57)【要約】

【課題】活性化血凝固第X因子阻害剤として有用な5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体の新規な製造中間体およびその製造方法を提供する。

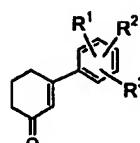
【解決手段】式(I)

【化1】



(式中、R¹、R²はそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、R³はハロゲン、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基であり、R⁴はカルボキシ、カルバモイルまたはアミノメチル基である)
 で表される化合物、および式(II)

【化2】

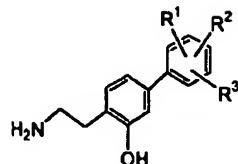


(式中、R¹、R²、R³は上記定義の通り)で表される化合物から該式(I)で表される化合物を製造する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



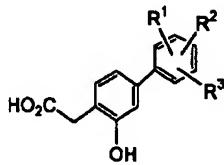
(I)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物。

【請求項2】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式(II)

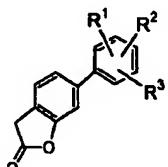
【化2】



(II)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と縮合剤とを反応させることにより、式(III)

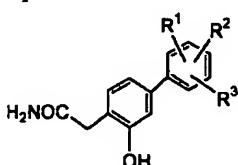
【化3】



(III)

(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである)で表される化合物を製し、該式(III)で表される化合物とアンモニアとを反応させることにより、式(V)

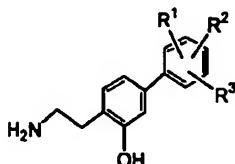
【化4】



(IV)

(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)で表される化合物を製し、統いて該式(IV)で表される化合物を還元することを特徴とする、式(1)

【化5】



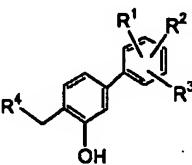
(V)

(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである)で表される化合物の製造方法。

【請求項4】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項3に記載の製造方法。

【請求項5】 式(V)

【化6】



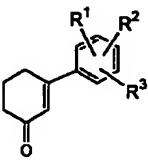
(VI)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基であり、R⁴は、カルボキシル基またはカルバモイル基である)で表される化合物。

【請求項6】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】 式(VII)

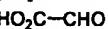
【化7】



(VII)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と、式(VIII)

【化8】

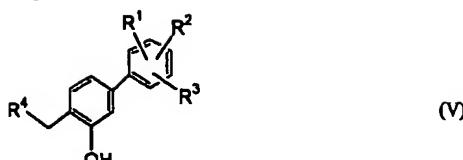


(VIII)

で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式

(V)

【化9】



(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りであり、R⁴は、カルボキシル基である)で表される化合物の製造方法。

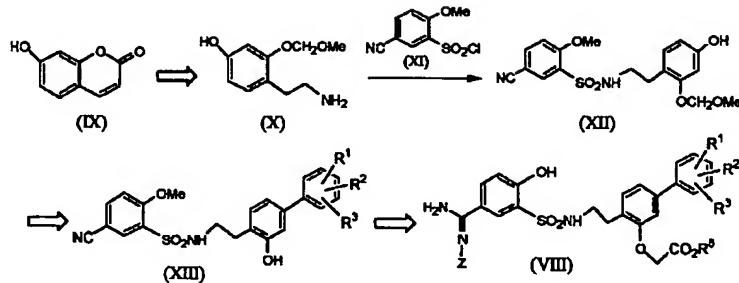
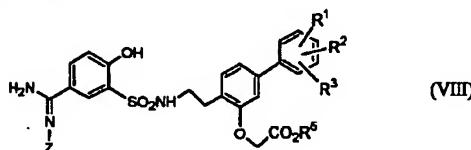
【請求項8】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項7に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な式(VIII)。

【化10】



(式中、R¹、R²、R³は上記定義の通りであり、R⁵は水素または低級アルキルであり、Zは水素またはヒドロキシである)

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な前記式(VIII)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を簡便かつ高収率で製造できる新規な中間体およびそれらの製造方法を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、前記式(VI)で表される3-フェニル-2-シクロヘキセンを出発原料として簡便かつ高収率で前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を合成できることを見出した。さらに該ビフェニルエチルアミン誘導体(I)を経

で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を製造するための新規な中間体およびそれらの製造方法に関する。

【0002】

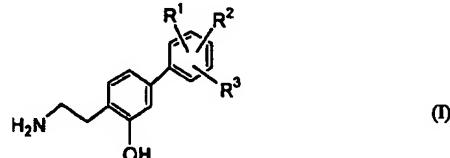
【従来の技術】前記式(VIII)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体は、当該出願人により見出された文献未記載の新規な化合物である。該ベンゼンスルホンアミド誘導体(VIII)の製造方法として、特願2000-305569以下記のスキームに示すように、式(I X)で表される化合物を出発原料として式(XII)で表されるスルホンアミド誘導体へと変換し、該スルホンアミド誘導体(XII)から式(XIII)で表される化合物を経由し、活性化血液凝固第X因子阻害剤(VIII)へと誘導する方法が開示されている。しかしながら本発明の化合物を経由する合成法については何ら記載されていない。

【化11】

由することにより、出発原料より極めて短い工程数で、しかも収率よく前記式(VIII)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、式(I)

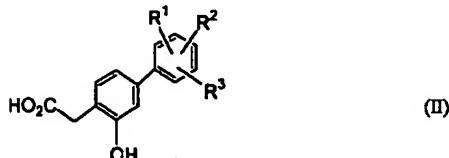
【化12】



(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオ

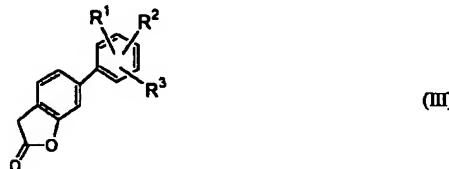
または低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物に関する。

【0006】別の局面において、本発明は、式(II)
【化13】



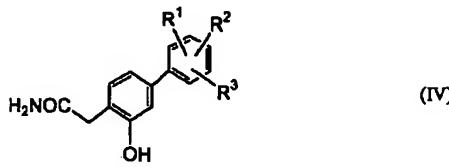
(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と縮合剤とを反応させることにより、式(III)

【化14】



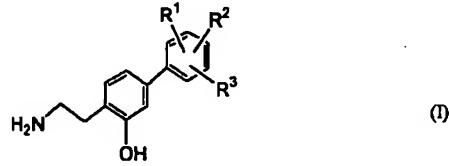
(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである)で表される化合物を製し、該式(III)で表される化合物とアンモニアとを反応させることにより、式(IV)

【化15】



(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)で表される化合物を製し、続いて該式(IV)で表される化合物を還元することを特徴とする、式(V)

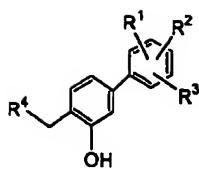
【化16】



(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)で表される化合物の製造方法に関する。

【0007】さらに別の局面において、本発明は、式(V)

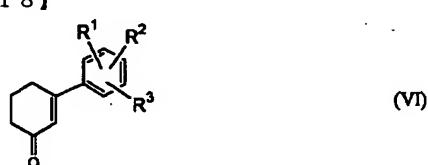
【化17】



(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基であり、R⁴は、カルボキシル基またはカルバモイル基である)で表される化合物に関する。

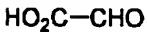
【0008】なおさらに別の局面において、本発明は、式(VI)

【化18】



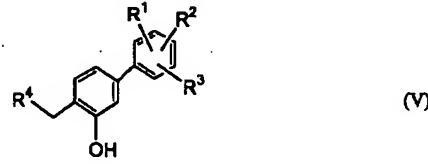
(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と、式(VIII)

【化19】



で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式(V)

【化20】



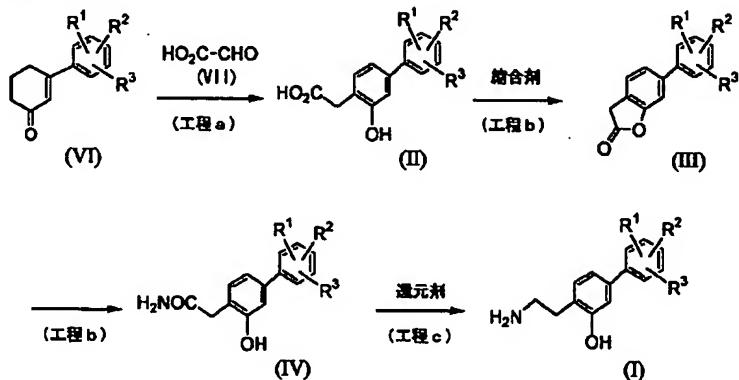
40 (式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りであり、R⁴は、カルボキシル基である)で表される化合物の製造方法に関する。

【0009】本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子または塩素原子を意味し、好ましくはフッ素原子である。低級アルキルとは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチルなどが挙げられる。低級アルキルチオとは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピル

50 メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピル

チオなどが挙げられる。低級アルキルスルホニルとは、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニル基を意味し、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニルなどが挙げられる。

(スキーム1)



(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである。)

【0011】(工程a)前記式(VI)で表される3-フェニル-2-シクロヘキセノン誘導体とグリオキシル酸(VII)とを溶媒中、酸の存在下または非存在下で反応させることにより、本発明の前記式(I)で表されるビフェニル酢酸誘導体を製造することができる。

【0012】本反応に使用できる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができ、これらの不活性溶媒を単独でまたは2種以上混合し、必要に応じて水を添加して使用することができる。酸としては、濃硫酸、濃塩酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロオロ酢酸、酢酸などが使用される。本反応は、通常、0℃~使用される溶媒の還流温度で1~24時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする前記式(I)で表されるビフェニル酢酸誘導体を得ることができる。

【0013】(工程b)次にビフェニル酢酸誘導体(I)を不活性溶媒中または無溶媒で、縮合剤の存在下で反応させることにより、前記式(III)で表されるラクトン誘導体に変換し、続いて該ラクトン誘導体(III)とアンモニア水とを反応させることにより、本発明の前記式(IV)で表されるビフェニル酢酸アミド誘導体を製造することができる。

【0014】本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどを挙げることができ、これらの不活性溶媒を単独でまたは2種以上混合して使用することができる。縮合剤としては、例えば、無水酢酸などを使用することができ、通常、ビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)に対して1~6当量

の範囲から適宜選択して使用される。ビフェニル酢酸誘導体(III)からラクトン誘導体(III)への変換は、通常、0~60℃の温度で1~6時間行われる。反応終了後、ラクトン誘導体(III)は単離してもしなくてもよく、好ましくはラクトン誘導体(III)の生成を確認後、単離することなくアンモニア水と反応させることによりビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)への変換が行われる。ラクトン誘導体(III)からビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)への変換は、通常、0~50℃の温度で1~6時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする前記式(IV)で表されるビフェニル酢酸アミド誘導体を得ることができる。

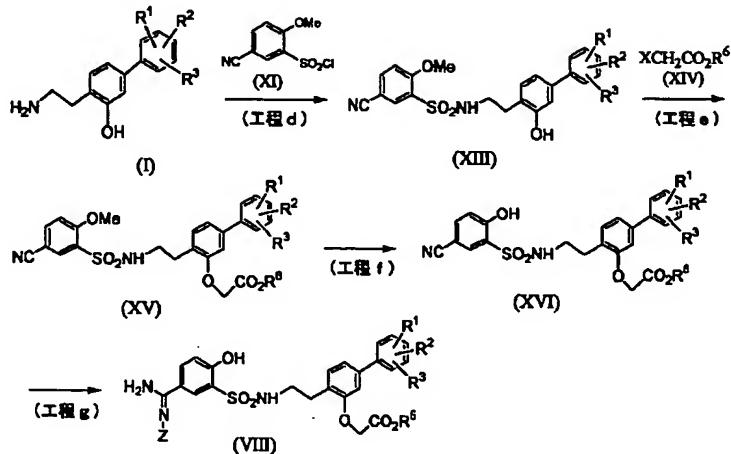
【0015】(工程c)続いてビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)を不活性溶媒中、還元剤を用いて還元することにより、本発明の前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を製造することができる。

【0016】本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられ、これらの不活性溶媒を単独でまたは2種以上混合して使用することができる。還元剤としては、例えば、ジボラン、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、ボラン・ピリジン錯体、ボラン・N,N-ジエチルアミリン錯体、水素化ホウ素ナトリウム/トリフルオロ酢酸、水素化ホウ素ナトリウム/酢酸などを使用することができ、通常、ビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)に対してホウ素換算で1~5当量の範囲から適宜選択して使用される。本反応は、通常、0℃~使用される溶媒の還流温度で1~12時間行われ、反応終了後、必要に応じて過剰の還元剤を処理した後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を得ることができる。

【0010】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の化合物は、以下のスキーム1に従って製造することができる。

【化21】

【0017】このようにして得られた前記式(I)で表される化合物は、例えば、以下のスキーム2に示す工程d～gの反応を行うことにより、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な前記式(VIII)で表される5(スキーム2)



(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りであり、R⁶は低級アルキルであり、R⁵は水素または低級アルキルであり、Xはクロロまたはプロモであり、Zは水素またはヒドロキシである)

【0019】(工程d)前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体と前記式(XI)で表されるベンゼンスルホニルクロリドとを、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウムなど)の存在下で、通常、-40～50℃の温度で縮合させることにより、前記式(XIII)で表されるスルホンアミド誘導体を得ることができる。

【0020】(工程e)次にスルホンアミド(XIII)とハロ酢酸エステル(XIV)とを、不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(例えば、炭酸カリウム、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下で、通常、0℃～使用される溶媒の還流温度で反応させることにより、前記式(XV)で表される化合物へ誘導することができる。

【0021】(工程f)次に化合物(XV)と塩化リチウムとを不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなど)中、通常、100℃～使用される溶媒の還流温度で反応させることにより、前記式(XVI)で表されるフェノール誘導体へ誘導することができる。

【0022】(工程g)続いてフェノール誘導体(XVI)を、ハロゲン化水素の存在下、低級アルコール(例えば、エタノールなど)と反応させた後、アンモニアまたはその塩あるいはヒドロキシルアミンまたはその塩と反応させ、必要に応じて、常法に従い、エステル基を加水分解するかまたはR⁵OHで表されるアルコールを用

ーアミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体へと導くことができる。

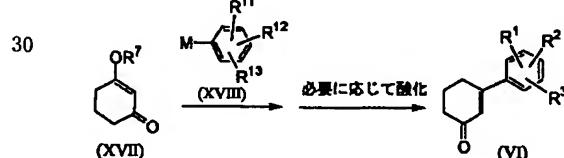
【0018】

【化22】

いてエステル交換を行うことにより、医薬品として有用な前記式(VIII)で表される化合物を製造することができる。該化合物(VIII)は所望により、常法に従い、その薬理学的に許容される塩にすることができる。

【0023】上記のスキーム1に示す出発原料である前記式(VI)で表される化合物は、例えば、以下に示すようにして製造することができる。

【化23】



(式中、R⁷は低級アルキルであり、R¹¹、R¹²、R¹³は独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルキルチオであり、MはリチウムまたはMgBrであり、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)

【0024】前記式(XVII)で表される化合物と前記式(XVIII)で表される化合物とを不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、20℃～使用される溶媒の還流温度で反応させ、必要に応じて、常法に従い、酸化反応を行うことにより、前記式(VI)で表される化合物を得ることができる。

【0025】本発明の化合物およびその製造中間体、ならびに本発明の化合物を使用して製造される前記式(XIII)、(XV)、(XVI)および(VIII)等の化合物は、必要に応じて慣用の単離・精製手段である溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、固層抽出などの操作を行うことにより、単離・精製することができ

る。

【0026】

【発明の実施の形態】本発明の内容を実施例、参考例および試験例でさらに詳細に説明するが、これらは本発明を示すことを意図したものであり、発明の範囲を限定するものではない。

【0027】

【実施例】(参考例1)

3-(2-メチルチオフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン

マグネシウム(12.9 g)およびテトラヒドロフラン(210 mL)の混合物に、室温にてヨウ素(400 mg)および2-ブロモチオアニソール(7.6 g)を一度に加え、外温50°Cで攪拌した。反応開始後、さらに2-ブロモチオアニソール(92.4 g)のテトラヒドロフラン(210 mL)溶液を30分間かけて滴下し、反応混合物を加熱還流下、1時間20分攪拌した。同条件下、3-エトキシ-2-シクロヘキセン-1-オン(53.1 g)のテトラヒドロフラン(105 mL)溶液を滴下し、さらに加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、2 mol/L塩酸(310 mL)を滴下した。同条件下で15分攪拌後、反応混合物を酢酸エチル(800 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(150 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒留去し、3-(2-メチルチオフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン(100 g)を赤褐色の油状物として得た。

【0028】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

2.14-2.21(2H, m), 2.45(3H, s), 2.50(2H, t, J=7.3 Hz), 2.67(2H, t d, J=6.0, 1.6 Hz), 6.04(1H, t, J=1.6 Hz), 7.08(1H, d d, J=7.6, 1.3 Hz), 7.18(1H, t d, J=7.3, 1.6 Hz), 7.27-7.35(2H, m)

【0029】(参考例2)

3-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン

3-(2-メチルチオフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン(59.0 g)、アセトン(500 mL)および水(100 mL)の混合物に、氷冷攪拌下、炭酸水素ナトリウム(195 g)を加えた。続いてオキソソ(登録商標)(446 g)を25分間かけて添加し、室温下で3時間攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、亜硫酸ナトリウム(26.5 g)の水(170 mL)溶液を添加し、25分間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した。残留物に水(500 mL)を加え、酢酸エチル(600 mL)で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩

12

水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下溶媒留去し、3-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン(56.0 g)を橙褐色の油状物として得た。

【0030】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:
2.15-2.30(2H, m), 2.54(2H, t, J=6.8 Hz), 2.65-2.75(2H, m), 3.04(3H, s), 5.94(1H, t, J=1.6 Hz), 7.24(1H, d d, J=7.6, 1.1 Hz), 7.50-7.60(1H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.09(1H, d d, J=7.8, 1.0 Hz)

【0031】(参考例3)

5-カルバモイル-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸(1733 g)に氷冷攪拌下、4-メトキシベンズアミド(150 g)を15分間かけて少しづつ加えた。その混合物を室温で14時間攪拌後、50°Cでさらに1.5時間攪拌した。反応混合物を氷(7 kg)に滴下し、析出物をろ取後、水、ヘキサンで洗浄して5-カルバモイル-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(230 g)を得た。

【0032】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm
m: 3.81(3H, s), 7.00(1H, d, J=8.5 Hz), 7.10(1H, b r s), 7.84(1H, d d, J=8.5, 2.5 Hz), 7.87(1H, b r s), 8.23(1H, d, J=2.5 Hz)

【0033】(参考例4)

5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド5-カルバモイル-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(150 g)の酢酸エチル(1.80 L)懸濁液に、氷冷攪拌下、塩化チオニル(219 mL)を滴下し、N, N-ジメチルホルムアミド(2.30 mL)を加え、55°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残渣に酢酸エチルと水を加えた。分離した有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(86.8 g)を得た。

【0034】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:
4.16(3H, s), 7.24(1H, d, J=8.8 Hz), 7.96(1H, d d, J=8.8, 2.2 Hz), 8.28(1H, d, J=2.2 Hz)

【0035】(実施例1)

(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)酢酸
97%硫酸(25.3 mL)、水(50.7 mL)および1,2-ジメトキシエタン(600 mL)の混合物

に、氷冷攪拌下、3-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン(118.9g)の1,2-ジメトキシエタン(360mL)溶液、グリオキシル酸・一水和物(131.2g)を順次加えた。反応混合物を加熱還流下、18時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水(360mL)を加え、トルエン(300mL)で抽出した。水層をテトラヒドロフラン(360mL)およびトルエン(120mL)の混合溶媒でさらに3回抽出した。有機層を合わせ、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で2回抽出した。得られた水層に氷冷下、濃塩酸を加えてpH1に調節し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下で溶媒留去し、黄褐色固体の(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)酢酸(97.5g)を得た。

【0036】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm
m: 2.82(3H, s), 3.53(2H, s),
6.78(1H, dd, J=7.8, 1.4Hz),
6.85(1H, d, J=1.4Hz), 7.18(1H, d, J=7.8Hz), 7.39(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 7.60-7.70(1H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J=7.7, 1.3Hz), 9.70(1H, brs), 12.17(1H, brs)

【0037】(実施例2)

(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド
(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)酢酸(47.02g)のテトラヒドロフラン(380mL)溶液に、室温にて攪拌下、無水酢酸(72.4mL)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、28%アンモニア水(187mL)を20分間かけて滴下し、滴下終了後、室温でさらに1時間攪拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチル(250mL)で3回抽出した。合わせて有機層を飽和食塩水150mLで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下溶媒留去し、残留物に水(250mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。得られた結晶を集め、水(100mL)で洗浄し、(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド(30.4g)を淡褐色固体として得た。

【0038】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm
m: 2.83(3H, s), 3.44(2H, s),
6.79(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz),
6.80-6.90(1H, m), 7.03(1H, brs), 7.15(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 7.46(1H, brs), 7.60-7.70(1H,

m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J=7.5, 1.3Hz), 9.96(1H, s)

【0039】(実施例3)

2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチルアミン
(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド(3.78g)のテトラヒドロフラン(17mL)懸濁液に、氷冷攪拌下、0.93

10Mボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(40.0mL)を10分間かけて滴下した。この反応混合物を室温で30分、続いて加熱還流下、3時間攪拌した。反応混合物に、氷冷攪拌下、2mol/L塩酸(25.0mL)を発泡に注意しながら滴下し、室温下30分、続いて50℃で30分攪拌した。反応混合物に、氷冷攪拌下、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30.0mL)を加えてpH10に調節し、酢酸エチル(60mL)で3回抽出した。合わせて有機層を水(100mL)および飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下溶媒留去し、粗生成物(2.98g)を得た。この粗生成物をトルエン-イソプロパノール(9:1;30.0mL)で洗浄し、2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチルアミン(2.62g)を得た。

【0040】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm
m: 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.80(3H, s), 2.80-2.90(2H, m), 6.00-6.50(2H, brs), 6.69(1H, dd, J=7.6, 2.1Hz), 6.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.05(1H, d, J=7.6, 1.2Hz), 7.37(1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 7.60-7.65(1H, m), 7.65-7.75(1H, m), 8.07(1H, dd, J=8.0, 1.3Hz)

【0041】(参考例5)

5-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチルアミン(120g)、テトラヒドロフラン(1.56L)、トリエチルアミン(287mL)およびメタノール(504mL)の混合物に、-15℃で攪拌下、5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(95.41g)を7分間かけて添加し、反応混合物を同条件下で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にテトラヒドロフラン(960mL)を加えて溶解し、氷冷攪拌下、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.25L)を滴下した。この混合物をトルエン(480mL)、続いてトルエン-テト

ラヒドロフラン (600 mL) で2回洗浄した。水層に、氷冷搅拌下、2 mol/L 塩酸 (660 mL) を加えて酸性とし、酢酸エチル (570 mL) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (240 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾過後、減圧下溶媒留去し、5-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (158.96 g) を白色固体として得た。

【0042】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.69 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.20-3.30 (2H, m), 3.98 (3H, s), 5.34 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.93 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 6.97 (1H, d, 1.6 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.56 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 8.15-8.25 (2H, m)

【0043】(参考例6)

[4-[2-(5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル
5-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (5.72 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (57 mL) 溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.46 mL) およびブロモ酢酸エチル (1.37 mL) を加え、50°Cで15時間搅拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (150 mL) -トルエン (20 mL) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸-酢酸エチル) で精製し、アモルファスの [4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル (2.96 g) を得た。

【0044】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.59 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.30-3.60 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.68 (2H, s), 5.43 (1H, t, J=6.3 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H,

16
d, J=7.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.57 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 8.20-8.25 (2H, m)

【0045】(参考例7)

[4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル
[4-[2-(5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル (4.62 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に塩化リチウム (1.03 g) を加え、140°Cで2時間搅拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチル (60 mL) -トルエン (6 mL) -1 mol/L 塩酸 (32 mL) 混合物に注いだ。有機層を分離し、有機層を1 mol/L 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸-酢酸エチル) で精製し、無色アモルファスの [4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル (3.67 g) を得た。

【0046】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: m: 1.14 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.71 (3H, s), 2.75-2.82 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.75 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.45-7.60 (1H, brs), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.75 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.07 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 11.80-12.30 (1H, br)

【0047】(参考例8)

[4-[2-(5-カルバミミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル
[4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル (149 mg) の飽和塩化水素-エタノール (1.0 mL) 懸濁液を室温下に3時間搅拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣のエタノール (1.0 mL) 溶液に酢酸アンモ

ニウム(206mg)を加え、室温下に13時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して得た白色固体を水、酢酸エチル-エタノールで順次擦りつぶし、白色粉末の[4-[2-(5-カルバミミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル(141mg)を得た。

【0048】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm
m: 1. 13 (3H, t, J=7. 3Hz), 2. 72 (3H, s), 2. 75-2. 85 (2H, m), 2. 90-3. 00 (2H, m), 4. 09 (2H, q, J=7. 3Hz), 4. 76 (2H, s), 6. 43 (1H, d, J=8. 9Hz), 6. 90-6. 95 (2H, m), 7. 20 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 39 (1H, dd, J=7. 6, 1. 3Hz), 7. 57 (1H, dd, J=8. 9, 2. 3Hz), 7. 65 (1H, td, J=7. 6, 1. 3Hz), 7. 74 (1H, td, J=7. 6, 1. 3Hz), 7. 85-8. 15 (4H, m), 8. 45-8. 80 (2H, br)

【0049】(参考例9)

[4-[2-(5-カルバミミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸・塩酸塩(化合物1)

[4-[2-(5-カルバミミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸エチル(290mg)のアセトニトリル(1. 0mL)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0. 756mL)を加え、室温下に30分間攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸(1. 26mL)を加え、減圧下に濃縮した。残渣に水を加え、SAXに付し、水で洗浄し、10%1mol/L塩酸-アセトニトリルで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、白色固体の[4-[2-(5-カルバミミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸・塩酸塩(260mg)を得た。

【0050】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm
m: 2. 73 (3H, s), 2. 80 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 10 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 65 (2H, s), 6. 85-6. 95 (2H, m), 7. 16 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 23 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 37 (1H, dd, J=7. 3, 1. 3Hz), 7. 66 (1H, td, J=7. 6, 1. 3Hz), 7. 75 (1

H, td, J=7. 6, 1. 3Hz), 7. 89 (1H, dd, J=8. 3, 2. 1Hz) 8. 08 (1H, dd, J=7. 9, 1. 3Hz), 8. 17 (1H, d, J=2. 1Hz), 8. 91 (2H, brs), 9. 28 (2H, brs)

【0051】(試験例1)

活性化血液凝固第X因子の阻害活性の測定

被験化合物として[4-[2-(5-カルバミミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸・塩酸塩のジメチルスルホキシド溶液2. 5μL、pH8. 4の100mMトリス・200mM塩化ナトリウム緩衝液187. 5μLおよび1mM S-2222(第一化学薬品株式会社製)水溶液50μLを分注し、ヒト活性化血液凝固第X因子(カルバイオケミ社製)をゼラチングリシン緩衝溶液で0. 6U/mLに調製した溶液10μLを加えて、37℃で10分間インキュベートした。60%酢酸水溶液50μLを加えて反応を停止し、吸光度(405nm)をマイクロプレートリーダー(スペクトラマックス250、モレキュラーデバイス社製)を用いて測定した。

【0052】被験化合物溶液の代わりにジメチルスルホキシド2. 5μLを加えたものをコントロールとし、ヒト活性化血液凝固第X因子溶液の代わりにゼラチングリシン緩衝溶液10μLを加えたものをブランクとした。コントロールの吸光度を50%阻害するときの被験化合物の濃度(I_{C₅₀})を求め、活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。その結果は表1に示した通りである。

【0053】

【表1】

被験化合物	I _{C₅₀} (μM)
化合物1	0. 012

【0054】

【発明の効果】本発明の製造方法により、前記式(VI)で表される3-フェニル-2-シクロヘキセン誘導体を出発原料として前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を簡便かつ高収率で製造することができる。さらに該ビフェニルエチルアミン誘導体

(I)を用いることにより、出発原料より極めて短い工程数で、しかも収率よく前記式(VIII)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニアミド誘導体を製造することができ、該ビフェニルエチルアミン誘導体は活性化血液凝固第X因子阻害剤の製造中間体として極めて有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 寺尾 嘉洋
長野県松本市岡田松岡字川端187-8 フア
ンメード201

(72)発明者 鈴木 律
長野県南安曇郡豊科町大字豊科5462-9 ア
ズミノコートA101

(72)発明者 赤羽 敏
長野県松本市大字笛賀4246
Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB24 AC52 BE14
TA02 TB04